

特集2：健康であるために何をすべきか？

肝炎・肝癌

清水 一郎, 伊 東 進

徳島大学病院消化器内科

(平成17年10月25日受付)

(平成17年11月2日受理)

はじめに

肝炎を起こす原因の中で、わが国で遭遇する機会の多いのは、A型肝炎ウイルス(HAV)、B型肝炎ウイルス(HBV)、およびC型肝炎ウイルス(HCV)に由来するウイルス性肝炎である。これ以外にも多量飲酒によるアルコール性肝炎や肥満(特に内臓肥満)に伴う脂肪肝の状態から肝炎(脂肪性肝炎)に至る場合が増加傾向にある。

ウイルス性肝炎の中でもHAVによるものは一過性の急性肝炎で終わり慢性化しないが、HBVやHCVの場合は慢性化することがある。急性肝炎とは、肝炎ウイルス感染によって肝障害が起こり、肝機能検査項目のAST(GOTとも呼ぶ)やALT(GPT)がたとえ異常値を示したとしても、一過性で、肝炎ウイルスもやがて肝臓から取り除かれて、数ヵ月以内には正常な肝臓に戻る。これに対して慢性化とは、急性肝炎から6ヵ月以上経っても肝臓の中に肝炎ウイルスが生き残り、このため、肝障害が消長しながらもいつまでも持続する状態を意味する。

わが国のHBV感染の大半は、HBV既感染の母親から出生時に感染することにより発生する。これを母子感染と呼ぶ。1986年、母子感染によるHBV慢性化の阻止を目指して、HBV母子感染防止事業がスタートした。以後こうした防止対策の普及により次第にHBV感染患者が減少しており、今日、ウイルス性肝炎の大半がHCVの持続感染に由来する状況となった。われわれの徳島大学病院と関連医療施設における肝癌患者785症例の調査(1995~2000年)でも、HCV持続感染者が79%、HBV持続感染者が13%、両者の混合感染者が1%、多量飲酒者が5%の割合で存在することがわかっている(図1)。このため私たちの健康を維持するための目標は、何よりもHCV持続感染とその後に続く肝発癌の危険から肝臓を守ることである。

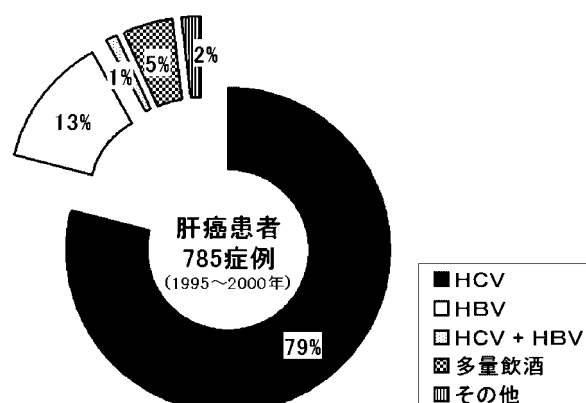


図1. 徳島大学病院と関連医療施設における成因別肝癌患者比率

徳島大学病院と徳島市周辺の関連医療施設(3病院)における肝癌患者785症例の調査(1995~2000年)から、HCV持続感染が79%、HBV持続感染13%、HCVとHBVの混合型持続感染1%、そして、アルコール多量飲酒5%等の成因別頻度が明らかになった。

C型肝炎ウイルス性肝炎と肝癌

残念ながらHCVは1989年に発見されるまで、その存在を知る方法がなかった。このため1989年以前(当初の検出感度をさらに向上させた検査法が1992年より実施されて輸血後肝炎がほとんど発生しなくなったので、実質的には1992年以前)の輸血用血液を含めた血液製剤を介して知らぬ間にHCVに感染した可能性がある。輸血以外でも、手術、注射、鍼、刺青、薬物乱用などの際に、鋭利な針先などに付着した感染血液に暴露することにより感染する。ことわっておくが、感染血液に暴露すれば必ず感染するわけではない。たとえば、HCV感染者に使った注射針を誤って刺入(針刺し)した場合では、約2%の発症率である¹⁾。また、家族内にHCV持続感染者がいたとしても、新たな感染者を出す可能性は、通常、限りなくゼロに近いことを認識して欲しい。ただし、

歯ブラシやカミソリなどを共有することは避ける必要がある。

HCV による急性肝炎は、他の肝炎ウイルスの急性肝炎に比べ自覚症状に乏しく、本人ですらいつ感染したか気付かずに過ごすことが多い。その後の慢性肝炎の時期でもほとんど自覚症状がない。しかもゆっくりと進行し、20～30年かけて肝硬変に到達する。厄介なのは放置すると極めて高率に肝癌を合併することで、一般に30～40年で肝癌が出現する²⁾(図2)。肝硬変が肝発癌の最大の危険因子なのである。

慢性肝炎の進展の程度は、障害を受けて細胞死に陥ってきた肝臓内の隙間に沈着したコラーゲンの量の程度でもある。このコラーゲン沈着を肝線維化という。現実の肝臓内のコラーゲン沈着の程度、すなわち肝線維化の程度は、肝生検でしか評価する方法がない。この肝生検で得られた病理組織標本のコラーゲン沈着状況により肝線維化を段階的に分類し、F0：線維化なし、F1：門脈域の線維性拡大、F2：線維性架橋形成、F3：小葉の歪みを伴う、F4：肝硬変、という5段階の病期(ステージ)を決定する(図3)。慢性肝炎の状態で肝障害の進行が停止すれば、障害された肝細胞は消滅し、いずれ正常な肝細胞に置き換わる。沈着したコラーゲンは吸収され、肝臓は正常化に向かう。逆に肝線維化の進展は一步一步肝硬変に近づくことになり、それは、肝発癌の危険性に接近することでもある³⁾。肝線維化のステージ別にみた年間の発癌率(%/人/年)は、F0～F1で0～0.5%、F2で1～2%、F3で4～5%、F4で6～7%と考えられている。

ここで、肝障害と肝線維化の主要な発生機序である酸化ストレスについて私たちのデータも踏まえて説明したい⁴⁾。

肝臓における酸化ストレスとは、肝臓内で産生された

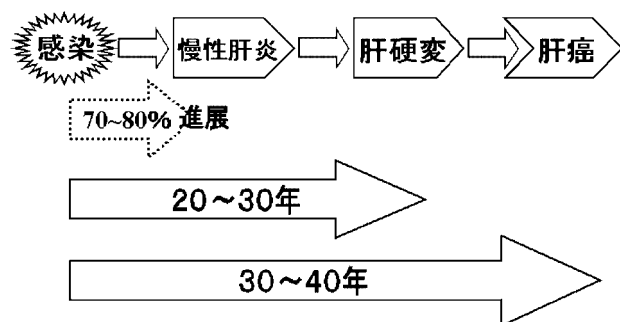


図2. C型肝炎ウイルス感染後の自然経過

成人で感染すると高率に慢性化し、多くの場合、慢性肝炎、肝硬変、肝癌へと経時的に進展していく。

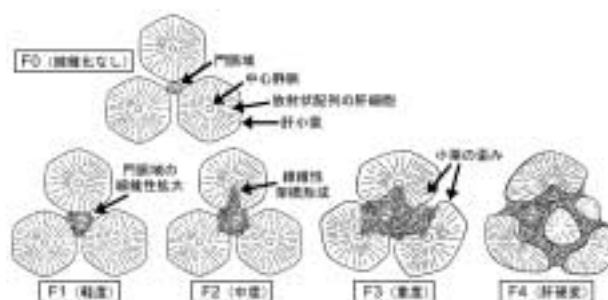


図3. 慢性肝炎の肝線維化分類

F1では門脈域にコラーゲンが沈着して拡大している。F2ではさらに門脈域から中心静脈へ向かってコラーゲンが沈着(線維性架橋)している。F3ではさらに門脈域と門脈域を連結する線維性架橋を認め、小葉がひずんでいる。F4は肝硬変で小葉が沈着したコラーゲンで隔壁されている。

活性酸素種(ROS)が生体内の抗酸化酵素や抗酸化物質で除去できずに肝細胞を攻撃する状態のことである。肝細胞内におけるROSの主要な産生源はミトコンドリアで、正常な肝細胞の生理的呼吸活動としてミトコンドリアの電子伝達系において酸素を消費し、NADHオキシダーゼと呼ばれる酵素によりROSの一つであるスーパーオキシドを常に産生している。生理的産生範囲のスーパーオキシドであれば、肝細胞内に存在する抗酸化酵素のスーパーオキシドジスムターゼにより過酸化水素となり、さらに抗酸化酵素のカタラーゼやグルタチオンペルオキシダーゼにより水となって消去される。しかし、HCVやHBV、アルコールなどの肝障害因子により肝細胞環境が持続的に変化するとミトコンドリアの呼吸活動が亢進して抗酸化酵素で消去しきれない多量のスーパーオキシドや過酸化水素が発生する。過酸化水素もROSの一つで、鉄などの金属の存在下でスーパーオキシドよりさらに反応性の高いROSであるヒドロキシラジカルに変換される。このヒドロキシラジカルが、ミトコンドリア、核などの細胞内小器官の膜や肝細胞膜(これらを生体膜という)の構成成分である脂質の過酸化反応を誘導して生体膜機能を破壊する。そして、細胞核のDNAを酸化修飾して機能障害を引き起こして細胞死に導く。これが酸化ストレスによる肝細胞障害である。障害された肝細胞からは生体膜の脂質過酸化反応産物が、いわば産業廃棄物としてディッセ腔に放出される(図4)。

一方、ディッセ腔に局在する肝星細胞(肝線維化の中心細胞で活性化してコラーゲンなどを産生する)も、持続的に発生するROSの攻撃に対して細胞内の抗酸化的防御機構で防ぎきれず、自らもROSを産生して酸化ストレスが発生する⁵⁾。酸化ストレスは肝星細胞を活性化

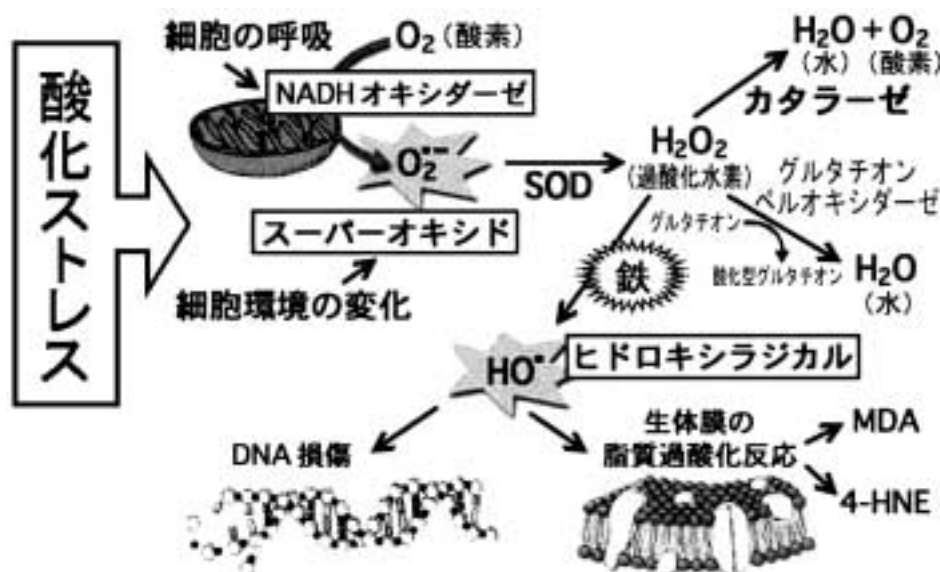


図4：酸化ストレスと肝細胞障害

肝炎ウイルス感染などにより細胞環境が変化するとミトコンドリアの呼吸活動のため酸素消費が亢進し、主にNADHオキシダーゼを介して酸素からスーパーオキシド、過酸化水素、ヒドロキシラジカルなどの活性酸素種が過剰産生され、酸化ストレスによる肝細胞障害が引き起こされる。抗酸化酵素として、スーパーオキシドジスムターゼ(SOD)、カタラーゼやグルタチオンペルオキシダーゼがあり、グルタチオンも抗酸化物質として機能する。酸化ストレス障害細胞からはマロン酸ジアルデヒド(MDA)や4-ヒドロキシ-2-ノネナール(4-HNE)の脂質酸化反応産物が放出される。

する。障害肝細胞の産業廃棄物である脂質過酸化反応産物もROS同様に肝星細胞を活性化し、コラーゲンの産生を引き起こす。これが酸化ストレスを介した肝細胞と肝星細胞の効率の良い肝線維化のスタート機構である。どちらの細胞の状態が欠けても肝線維化は進展しない(図5)。

活動性の肝障害が持続する限り再生を上回る細胞死が繰り返され、コラーゲンの沈着が増え続け、最終的に肝硬変に至る。肝細胞ではDNA複製と細胞分裂の細胞回転が亢進する。この過程で、酸化ストレスによるDNA酸化的機能異常が蓄積され、秩序立った細胞分裂をコントロールする遺伝子などに変異が生じる。突然変異により誘発される複数の遺伝子変化が発癌に重要である。肝硬変に至った細胞集団は、まさにこうした高癌化状態の遺伝子変異の集合体であり、肝障害が持続して肝硬変に近づくにつれて肝癌の出現頻度が増加する理由である。すなわち、肝線維化の進展と肝発癌の危険性は表裏一体の関係にある。

さらに、別の肝機能評価からも肝発癌率が提唱されている。すなわち、肝障害の程度が高度(同時に肝線維化も高度)になるにつれ、門脈圧亢進状態から脾機能が亢進し、血小板などが壊され減少する。このため、血小板数がある程度の肝障害程度に相関することが予想され、

実際、臨床疫学的検討から、表1に示すような肝発癌率が示されている⁷⁾。肝生検でしか得ることのできない肝

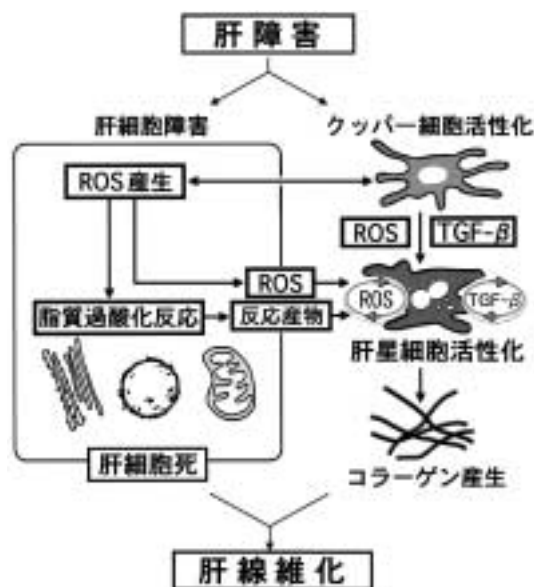


図5 酸化ストレスを介した肝細胞と肝星細胞の線維化スタート機構
酸化ストレスにより障害された肝細胞から活性酸素種(ROS)や脂質過酸化反応産物が放出され、肝星細胞を活性化する。活性化された肝星細胞はコラーゲンを産生して脱落した細胞の空隙に沈着させる。肝星細胞は脂質過酸化反応産物やROSにより自らもROSを産生する。同時にROSは形質転換増殖因子- α (TGF- β)の発現を誘導して活性化を増幅させる。

表 1 . C 型慢性肝炎患者の血小板数による肝発癌率

	血小板数	肝発癌率（年率）
軽度肝障害	17万	0.5%
中等度肝障害	15万	1.5%
高度肝障害	13万	3.0%
肝硬変	10万以下	7.0%

線維化のステージ別評価と違い、一般的な臨床検査項目の血小板数から肝発癌率を推定することができるのである。

C 型慢性肝炎の治療

肝発癌の危険から肝臓を守るためには、まず、HCV 持続感染の有無を確認することである。次に HCV 持続感染の存在が明らかになれば定期的な検査を受けること、そして、可能な限りインターフェロン治療を受けることである。さらに、肝障害の進行を早める飲酒を控え、脂肪肝を引き起こす内臓肥満の予防が必要である。

1 . HCV 抗体検査を受けよう

次の項目に該当する者が HCV 感染の可能性が一般に高いと考えられ、HCV 持続感染の有無を確認する目的で HCV 抗体検査を受ける必要がある。

1992年以前に輸血を受けた者、 長期に血液透析を受けている者、 輸入非加熱血液凝固因子製剤を投与された者、 同等のリスクを有する非加熱血液凝固因子製剤を投与された者、 フィブリノゲン製剤（フィブリン糊としての使用を含む）を投与された者、 大きな手術を受けた者、 臓器移植を受けた者、 薬物濫用者、 入れ墨をしている者、 ボディピアスを施している者、 その他：過去の健康診断等で肝機能検査の異常を指摘されているにも関わらず、その後肝炎の検査を実施していない者、感染率の高い地域に住んでいる者など。

フィブリノゲン製剤は、大きな手術時だけでなく、妊娠・分娩時やその他で出血が多かった場合に使用された可能性がある。非加熱血液凝固因子製剤も含めたこうした血液製剤の投与を本人が認識していないことも予想される。さらに、HCV 持続感染者が40歳以上に多いことや、肝機能検査（AST, ALT）が正常な HCV 持続感染例（これを無症候性 HCV キャリアと呼ぶ）も存在することから、2002年より、老人保健法による基本健康検診（住民検診）の中に「肝炎ウイルス検診」が取り入れら

れた。これは、40歳以上を対象に節目検診（40歳、45歳、50歳、55歳、60歳、65歳、70歳の節目の検診）および節目外検診として HCV 抗体検査を実施するものである。

2 . 定期的な検査を受けよう

HCV 抗体が陽性であることが分かった場合、確認目的で C 型肝炎ウイルスその物（HCV-RNA）の存在を検査する。一過性の感染で既に体内から HCV が駆除されていることもあるからである。この場合、HCV-RNA は陰性である。

HCV キャリアであることが確認されれば、定期的（少なくとも初めの1年間は2～3ヵ月に1回程度）に肝臓の状態を観察する。

この際、肝機能検査（AST, ALT など）に加え、血小板数や特異な腫瘍マーカー（ α フェトプロテイン、PIVKA-II、 α フェトプロテイン L3 分画など）などを含む血液検査、腹部超音波検査、CT、MRI などの画像検査を定期的にチェックして自分の肝臓の状態を把握する必要がある。

HCV 持続感染の肝臓の約 8 割の患者において血小板数が13万以下である⁸⁾。このため、血小板数が13万以下の患者について、特に慎重で重点的な観察が必要である。

3 . インターフェロン治療を受けよう

感染した HCV を体内から排除できるのはインターフェロンのみである。さらに、2001年、単独では効果を認めないがインターフェロンとの併用治療で HCV の駆除率を押し上げることでできるリバビリンがわが国で認可された。続いて2004年、週1回の投与で従来のインターフェロン以上の効果が期待されるペグ インターフェロンが認可された。C 型慢性肝炎に対する世界の標準治療法であるインターフェロンとリバビリンの併用治療は、わが国の保険診療上、HCV の遺伝子型とそのウイルス量により投与対象が規制されている。遺伝子の構造の違いから1型と2型に分けられ、一般に1型の HCV がインターフェロン治療に抵抗を示し、容易にはウイルスを体内から排除できない。ウイルス量が多い場合（ブローブ法で1 Meq/mL 以上、アンプリコア法で100K コピー/mL 以上）はなおさら駆除できない。このようなウイルス量の多い C 型慢性肝炎患者に対して、インターフェロン・リバビリン併用治療を実施し、低ウイルス量の場合にはリバビリン抜きのインターフェロン単独治療を行うのである（図6）。特に、ペグ インターフェロンとリ

バビリンの併用治療は、1型の高ウイルス量の場合に限られている。何故、このような規制が存在するかというと、インターフェロン・リバビリン併用治療では、投与したほぼ全ての患者に貧血、発熱、倦怠感、食欲不振などの強い副作用が出現するからで、特に重度の貧血が出現する頻度が高い。

強調したいことは、たとえインターフェロン治療でHCVを駆除できなくとも、肝線維化の終着駅である肝硬変に至るまでのスピードにブレーキを掛け、その到着時間を遅らせることができれば良いのである。インターフェロンは、HCVの増殖抑制を介して炎症そのものを沈静化して肝線維化の進展にブレーキを掛けることができる。インターフェロン治療の抵抗例でも肝発癌率が有意に抑制されると報告されている⁹⁾。

今日問題となっているのは、高齢者の発癌率の上昇である。このため、「QOLを考慮して何歳までの高齢者に対して積極的にインターフェロン治療を行うべきか」が問われている。2004年、日本肝臓学会のコンセンサスでは、低ウイルス量症例に対するインターフェロン単独治療を75歳位までは認め、一方、高ウイルス量症例では、インターフェロン・リバビリン併用治療の対象を65～70歳までとしている。勿論、65歳以上に対しては慎重投与を厳守する¹⁰⁾。

なお、インターフェロン治療の無効患者や副作用などのためにインターフェロンが使用困難な患者に対して、表2に示すような薬物療法がある。薬物療法は、従来、肝庇護療法とも呼ばれ、極めて多くの薬物が使用されてきた。細胞死や炎症反応の抑制などが期待されていたが、

有用性を示す科学的根拠が存在するものは少ない。今日、ウルソデオキシコール酸、静脈注射用グリチルリチン製剤、小柴胡湯と呼ばれる漢方薬、および瀉血などが肝庇護療法として高い評価を得ている。

これらの肝庇護療法にて、HCVの増殖を抑制する効果はないが、肝機能検査改善効果が認められる。肝機能検査の改善は、壊死・炎症の改善を反映し、当然、肝線維化の進展を押し留める効果を持っている。また、鉄は強力な酸化ストレス活性を有するヒドロキシラジカルの産生促進因子で、肝細胞障害を引き起こす。瀉血はこうした過剰鉄を取り除くもので、血液中のフェリチン値(貯蔵鉄濃度を反映する)やヘモグロビン値を目標に1～2週間毎に200～400mlの血液を抜き取る瀉血を繰り返す。その効果を維持するために鉄含有量の少ない食事の併用が推奨される。なお、小柴胡湯は、インターフェロン治療中に併用投与すると間質性肺炎が出現することがあり、併用投与は禁忌である¹¹⁾。

4. 節酒と適正体重の維持

複合した生活習慣のひずみが、内臓脂肪蓄積(内臓肥満)やインスリン抵抗性を生み、脂肪肝を引き起こす。不適切な栄養バランス(ビタミンEやビタミンCなどの抗酸化物質の欠乏)、飲酒、鉄分高含有食(レバーやひじきなど)はROSの産生を介して酸化ストレスを誘導し、体内の抗酸化機構を損なう。脂肪肝の存在は肝線維化を悪化させる¹²⁾。酸化ストレスは細胞死と肝線維化を推し進め、脂肪肝を脂肪性肝炎に変貌させる。脂肪肝のままなら肝線維化は起こらないが、脂肪性肝炎では細

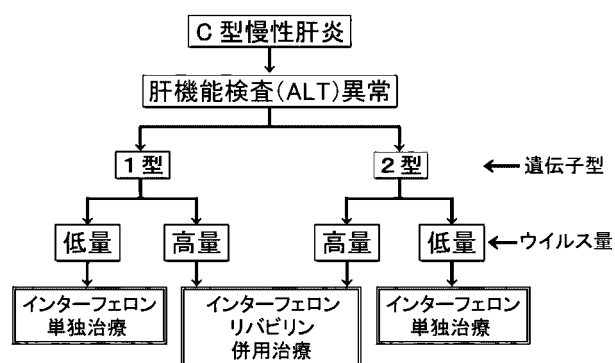


図6. C型慢性肝炎のインターフェロンによる原因治療

C型肝炎ウイルス量の多い場合は、インターフェロンとリバビリンの併用治療を行い、ウイルス量が少ない場合にインターフェロン単独治療を行ってウイルス駆除を目指す。特に、ペグインターフェロンとリバビリンの併用治療は、1型の高ウイルス量の場合に限られている。

表2. C型慢性肝炎に対する主な肝庇護療法

薬物など	適応や副作用など
ウルソデオキシコール酸	胆石溶解薬でもある。原発性胆汁性肝硬変の第一選択薬である。悪心などの消化器症状の副作用がある。
静脈注射用グリチルリチン製剤	アルドステロン様作用があり、高血圧、低カリウム血症などの副作用がある。インターフェロン治療中に併用投与するとまれに間質性肺炎が出現することがあり、注意が必要である。
小柴胡湯	インターフェロン治療中に併用投与すると間質性肺炎が出現することがあり、併用投与は禁忌。さらに、小柴胡湯を過去に服用した患者にインターフェロン治療を行った場合でもまれに間質性肺炎が出現することがあり、注意が必要である。
瀉血(除鉄療法)	貧血を伴う場合は禁忌。

胞死や炎症反応により肝線維化が誘導される。

特に HCV 持続感染者では、多量飲酒や肥満が肝障害の増悪速度を速めることから、飲酒を控え、適正体重の維持に努める必要がある^{12,13)}。

肝癌の治療

肝癌の出現に遭遇したとしても、いくつかの有用な治療法が確立されている。重要なことは、可能な限り在宅での質の高い生活が送れるよう考慮することである。

肝癌の治療法の一つに、選択的血管造影法を応用した肝動脈塞栓療法 (TAE) がある。これは腫瘍の栄養血管である肝動脈に抗癌剤 (アドリマイシン、マイトマイシン C、シスプラチン、スマンクスなど) を染み込ませた塞栓物質 (ゼラチンスポンジ細片) を注入するもので、抗癌剤と共にリビオドールがキャリアとして使われ、治療効果と診断能を同時に期待できる。ゼラチンスポンジは 2 ~ 4 週間後に再吸収されて肝動脈の再開通が起こるため、非腫部への障害は少ない。門脈本幹が腫瘍により閉塞している場合や動脈血流に乏しい腫瘍の場合は、TAE の適応はない。さらに、小腫瘍 (腫瘍径 2 ~ 3 cm 以下) の場合は局所治療法や肝切除に比べ局所再発率が高く、第一選択とはならない。

局所治療法として、現在、経皮的エタノール注入療法 (PEIT)、経皮的マイクロ波凝固療法 (PMCT)、そして経皮的ラジオ波熱凝固療法 (RFA) の 3 法が選択されている。これらはいずれも超音波誘導下に針を挿入し腫瘍組織を凝固に誘導する局所治療法で、繰り返し施行可能である。PEIT は純エタノールの脱水固定作用により、PMCT はマイクロ波の誘導加熱により、RFA は針電極周囲のラジオ波の誘導加熱により、それぞれ肝腫瘍を凝固壊死させる。現在、腫瘍径 3 cm 以下の肝細胞癌に対して、これら 3 法の局所治療法の中では RFA が最も優れ推奨されている^{14,15)}。さらに、腫瘍径 2 cm 以下の肝細胞癌に対しては、RFA を含めた局所治療法は肝切除とほぼ同等の治療成績である¹⁶⁾。

一方、腫瘍径 2 cm 以上の単発肝細胞癌に対する肝切除の治療成績は良好で、Child-Pugh A または B で肝切除が可能と判断された場合には外科的治療の選択が望ましい。そして、Child-Pugh B または C で肝外病変がなく、明らかな脈管侵襲を認めない腫瘍径 5 cm 以下 1 個、または腫瘍径 3 cm 以下 3 個以内の場合のみ肝移植の適応がある。

進行した肝細胞癌に対する集学的治療法として、抗癌剤 (シスプラチンや 5-FU など) の肝動注化学療法や全身化学療法、およびこれらの併用療法やインターフェロン併用治療などあるが、いずれも確立された標準的なものはない。

おわりに

HCV は 1989 年に発見されるまで、その存在を知る方法がなかった。このため 1989 年以前の輸血などにより知らぬ間に HCV 感染した可能性がある。HCV による急性肝炎は自覚症状に乏しく、本人ですらいつ感染したか気付かない。その後の慢性肝炎でもほとんど自覚症状がなく、しかもゆっくりと進行し、20 ~ 30 年かけて肝硬変に到達する。厄介なのは放置すると極めて高率に肝癌を合併することで、30 ~ 40 年で肝癌が出現する。

こうした HCV 持続感染とその後の肝発癌の危険から肝臓を守るためには、まず、HCV 感染の有無を確認することである。そして、AST や ALT に加え、血小板や特異な腫瘍マーカーなどを含む血液検査、腹部超音波検査、CT や MRIなどを定期的にチェックして自分の肝臓の状態を把握する必要がある。多量飲酒や肥満は肝障害の増悪速度を速めることから、飲酒を控え、適正体重の維持に努める。そして可能な限り、HCV を肝臓から取り除くことのできる唯一の薬、インターフェロンの治療を受けることである。たとえ HCV が除去できなくとも増悪速度にブレーキを掛けて肝癌の出現を抑制することができる。

文 献

- 1) Alter, M.J.: The epidemiology of acute and chronic hepatitis C. Clin. Liver Dis., 1 : 559-569, 1997
- 2) Shiratori, Y., Imazeki, F., Moriyama, M., Yano, M., et al.: Histologic improvement of fibrosis in patients with hepatitis C who have sustained response to interferon therapy. Ann. Intern. Med., 132 : 517-524, 2000
- 3) Shimizu, I.: Antifibrogenic therapies in chronic HCV infection. Curr. Drug Targets Infect. Disord., 1 : 227-240, 2001
- 4) Shimizu, I.: Recent therapeutic developments in hepatic fibrosis. In: Cellular and Molecular Basis of

- Fibrinogenesis. Ed. Razzaque M, Landes Bioscience, Georgetown, 2004, pp. 124-144
- 5) Itagaki, T., Shimizu, I., Lu, G., Cui, X., *et al.* : Opposing effects of estradiol and progesterone on intracellular pathways and activation processes in the oxidative stress-induced activation of cultured rat hepatic stellate cells. *Gut*, 54 : 1782-1789, 2005
 - 6) 清水一郎 : 女性肝臓学入門 肝臓を守る女性のパワーを探る (仮題). 西村書店 2006(3月刊行予定)
 - 7) 小俣政男 : 肝癌を視野に入れた肝炎の日常診療 . 日本メディカルセンター , 東京 , 1995
 - 8) Ono, E., Shiratori, Y., Okudaira, T., Imamura, M., *et al.* : Platelet count reflects stage of chronic hepatitis C. *Hepatol. Res.*, 15 : 192-200, 1999
 - 9) Okanoue, T., Itoh, Y., Kirishima, T., Daimon, Y., *et al.* : Transient biochemical response in interferon therapy decrease the development of hepatocellular carcinoma for five years and improves the long-term survival of chronic hepatitis C patients. *Hepatol. Res.*, 23 : 62-77, 2002
 - 10) 林 紀夫 , 熊田博光 : C型肝炎治療のアルゴリズム . コンセンサス肝疾患治療 2004 (各務伸一監修), アークメディア , 東京 , 2004 , pp. 17-32
 - 11) Shimizu, I. : Sho-Saiko-To. In : Herbal Medicines : Ed. Packer L, Molecular Basis in Health and Disease. Marcel Dekker, Inc, New York, 2004 , pp. 573-594
 - 12) Powell, E.E., Jonsson, J.R., Clouston, A.D. : Steatosis : co-factor in other liver diseases. *Hepatology*, 42 : 5-13, 2005
 - 13) Schiff, E.R., Ozden, N. : Hepatitis C and alcohol. *Alcohol Res. Health*, 27 : 232-239, 2003
 - 14) Gaiani, S., Celli, N., Cecilion, L., Piscaglia, F., *et al.* : Percutaneous treatment of hepatocellular carcinoma. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 17 : 103-110, 2003
 - 15) Lau, W.Y., Leung, T.W.T., Yu, S.C.H., Ho, S.K. : Percutaneous local ablative therapy for hepatocellular carcinoma. A review and look into the future. *Ann. Surg.*, 237 : 171-179, 2003
 - 16) Daniele, B., Sio, I.D., Izzo, F., Capuano, G., *et al.* : Hepatic resection and percutaneous ethanol injection as treatments of small hepatocellular carcinoma. A Cancer of the Liver Italian Program (CLIP 08) Retrospective case-control study. *J. Clin. Gastroenterol.*, 36 : 63-67, 2003

Hepatitis and hepatocellular carcinoma

Ichiro Shimizu, and Susumu Ito

Department of Digestive Medicine, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

Hepatitis C virus (HCV) was initially detected in 1989. Therefore, blood transfusion before 1989 may have resulted in infection with HCV. Acute hepatitis related to HCV does not cause any symptom, and is not recognized for a long period. Subsequent chronic hepatitis also causes no symptom. The condition slowly deteriorates, leading to liver cirrhosis after 20 to 30 years. Then, it causes an extremely high incidence of hepatocellular carcinoma (HCC) after 30 to 40 years. To prevent the progression of liver disease with HCV infection, hematology involving the AST/ALT levels, platelet count and specific tumor markers, and abdominal echography, CT and MRI should be periodically performed. Obesity and alcoholism accelerate the progression of liver disease. Treatment with interferon, the only agent that is able to remove HCV from the liver, must be administered. Even when HCV is not removed, the progression at a limited rate may prevent HCC.

Key words : hepatitis C virus, hepatocellular carcinoma, interferon, hepatic fibrosis, oxidative stress